

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
Направление «Медицина»
Кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

на тему: «Маски» новой коронавирусной инфекции

Выполнила студентка 15.С02 группы:

Валиева Гульназ Ильсуровна

Научный руководитель:

к.м.н., доцент

Комарова Александра Яновна

Санкт-Петербург

2021 год

ОГЛАВЛЕНИЕ:

Введение.....	3
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	5
1.1. История вспышек коронавирусной инфекции.....	5
1.2. Статистика новой коронавирусной инфекции в мире и России.....	6
1.3. Этиология новой коронавирусной инфекции.....	7
1.4. Патогенез новой коронавирусной инфекции.....	8
1.5. Клинические проявления новой коронавирусной инфекции.....	10
1.6. Диагностика новой коронавирусной инфекции.....	14
1.7. Лечение новой коронавирусной инфекции.....	17
ГЛАВА II. Материалы и методы исследования.....	21
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных.....	21
2.2. Методы исследования.....	22
2.3. Статистическая обработка.....	23
ГЛАВА III Результаты исследования.....	24
3.1. Клиническая картина COVID-19.....	24
3.2. Осложнения основного заболевания.....	26
3.3. Сопутствующие заболевания.....	27
3.4. Лабораторная диагностика COVID-19.....	28
3.5. Лечение COVID-19.....	31
3.6. Сравнительный анализ тяжелого течения у проанализированных больных.....	34
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	46
ВЫВОДЫ	51
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	53

Введение

Актуальность исследования

В конце 2019 г. в г. Ухань, провинция Хубэй, Китайская Народная Республика, были выявлены первые случаи пневмонии неустановленной этиологии. [1] Вирус быстро распространился за пределы Китая по всему миру и уже 12 января 2020 года ВОЗ временно назвала новый вирус 2019 года - новым коронавирусом (2019-nCoV), а 12 февраля 2020 года новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). [2] В течение 4 месяцев вирус распространился по всему миру, и 11 марта 2020 года ВОЗ охарактеризовала COVID-19 как пандемию. [3]

В связи с масштабным распространением новой коронавирусной инфекции была объявлена чрезвычайная ситуация в области общественного здравоохранения, имеющая международное значение. [4]

Клинические проявления COVID-19 разнообразны, от бессимптомного носительства до острого респираторного дистресс-синдрома, а также пневмонии тяжелой степени. [5] У большинства идентифицированных пациентов наблюдаются симптомы поражения дыхательных путей, а также интоксикационный синдром. Однако, некоторые пациенты имеют атипичные симптомы. Необычные клинические проявления вызывают путаницу у врачей, именно поэтому важно вовремя заподозрить новую коронавирусную инфекцию, чтобы в дальнейшем в кратчайшие сроки начать лечение. [6]

Цель исследования:

Изучение частоты встречаемости клинических симптомов при COVID-19.

Задачи исследования:

1. Дать характеристику проанализированным пациентам по полу и возрасту.
2. Проанализировать клинические проявления и осложнения новой коронавирусной инфекции.
3. Выявить группы риска тяжелого течения COVID-19.
4. Проанализировать вероятность тяжелого течения у больных с сопутствующей патологией.
5. Оценить диагностические маркеры COVID-19.
6. Оценить летальность по всей выборке, ее основные причины и выявить группы риска.

Научная новизна.

На основании ретроспективного анализа историй болезни пациентов с диагнозом «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19» показаны различные клинические проявления, возможные осложнения, диагностические маркеры, а также проведен сравнительный анализ тяжелого течения у различных групп пациентов.

Практическая значимость.

Результаты работы дают представление о типичных и атипичных клинических проявлениях новой коронавирусной инфекции, возможных осложнениях и критериях лабораторной диагностики и могут быть использованы для повышения настороженности в отношении больных с атипичными проявлениями COVID-19, а также выявления предикторов тяжелого течения заболевания.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

1.1. История вспышек коронавирусной инфекции.

За последние два десятилетия появилось три высокопатогенных и смертоносных коронавируса: SARS-CoV (возбудитель атипичной пневмонии), MERS-CoV (возбудитель ближневосточного респираторного синдрома) и SARS-CoV-2 (возбудитель новой коронавирусной инфекции). [7] Первые случаи атипичной пневмонии возникли в ноябре 2002 года в Фошане, Китай. Далее инфекция распространилась по континентальному Китаю, и к февралю 2003 года было уже известно о более чем 300 случаях тяжелого острого респираторного синдрома, треть из которых была зарегистрирована у медицинских работников. Инфицированные лица путешествовали, и вскоре новые заражения произошли в Гонконге, а оттуда инфекция распространилась и в другие страны. К июлю 2003 года в 27 странах мира было зарегистрировано в общей сложности 8096 случаев заболевания, из которых 774 случая закончились летальным исходом. После этого случаев атипичной пневмонии обнаружено не было, и Всемирная организация здравоохранения объявила об окончании пандемии.

В июне 2012 года мужчина в Саудовской Аравии умер от острой пневмонии и почечной недостаточности. Из его мокроты был выделен коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV). Было проведено ретроспективное исследование группы случаев тяжелого респираторного заболевания, произошедших в апреле 2012 года в Иордании. В результате исследования эти случаи были диагностированы как ближневосточный респираторный синдром. Инфекция продолжила свое распространение и за

пределами Аравийского полуострова. [8] Самая крупная вспышка MERS произошла в Республике Корея в 2015 году, в ходе которой было выявлено 186 случаев инфекции. [9] По состоянию на начало 2020 года известно о 2506 лабораторно подтвержденных случаях MERS, из них 862 случая с летальным исходом. В мире каждый год продолжают появляться новые случаи инфекции: от единичных случаев до десятков. [10]

1.2. Статистика новой коронавирусной инфекции в мире и России.

По состоянию на 15.05.2021 года выявлено 161 974 000 случаев новой коронавирусной инфекции. Страны, лидирующие по количеству выявленных случаев: США (32 895 927 случаев), Индия (24 372 907 случаев), Бразилия (15 519 525 случаев). Россия находится на 6 месте по количеству случаев новой коронавирусной инфекции. На 15.05.2021 года в Российской Федерации выявлено 4 875 308 случаев COVID-19. Всего в мире зарегистрировано 3 359 679 смертей от новой коронавирусной инфекции. Вакцинированы 1 417 690 756 человек. [11]

Всего за время пандемии в России умерло 115 480 человек, выздоровели 4 547 500 человек. За последний месяц в РФ ежедневно выявляются до 10 000 случаев COVID-19. Примерно такое же количество людей выздоравливает за сутки. В среднем 370 человек умирает за сутки.

Лидирующие позиции по распространению COVID-19 занимают следующие регионы: Москва, Санкт-Петербург, Московская область. Всего выявленных случаев в Москве 1 134 308, в Санкт-Петербурге 426 615, в Московской области 259 431. [12]

1.3. Этиология новой коронавирусной инфекции.

Коронавирусы – это вирусы, содержащие РНК. Свое название получили из-за наличия гликопротеинов S (спаковые гликопротеины) на поверхности липидной оболочки, которые при электронной микроскопии напоминают корону. Подразделяются на четыре рода: альфакоронавирусы, бетакоронавирусы, дельтакоронавирусы и гаммакоронавирусы.

Относятся к зооантропонозным вирусам. Вызывают респираторные, кишечные, печеночные и неврологические заболевания у различных видов животных. В настоящее время известно семь коронавирусов, способных инфицировать людей, из которых четыре вируса круглогодично присутствуют в структуре ОРВИ.

SARS-CoV-2 – возбудитель новой коронавирусной инфекции. Относится к бетакоронавирусам. Содержит в своей структуре одноцепочечную РНК. Он имеет круглую или эллиптическую форму, диаметр составляет примерно 60-140 нм. Чувствителен к ультрафиолетовым лучам и теплу, а также к липидным растворителям, таким как эфир, этанол, хлорсодержащие дезинфицирующие средства. [13]

Генетическая последовательность SARS-CoV-2 имеет 82% идентичность с SARS-CoV человека. Именно по этой причине новый вирус получил свое название. [14] Также было произведено генетическое сравнение последовательности SARS-CoV-2 человека и известных коронавирусов животных, в результате которого было доказано сходство до 96% между SARS-CoV-2 и бетакоронавирусом летучих мышей. Это доказывает, что вирус новой коронавирусной инфекции произошел от штамма вируса

летучих мышей. [15] Многие виды животных, включая верблюдов, кошек, летучих мышей и крупный рогатый скот, могут служить хозяевами для коронавирусов. Обычно эти вирусы не передаются от животных человеку, но есть исключения в виде вышеперечисленных вирусов. Есть предположение, что передача новой коронавирусной инфекции произошла от плацентарных млекопитающих, панголинов. [16]

Средний инкубационный период SARS-CoV-2 составляет от 2 до 7 дней, а в некоторых исследованиях - до 24 дней. [17] Базовый номер репродукции (R_0), представляющий собой ожидаемое количество случаев инфекции, непосредственно вызванных одним случаем в популяции, где все люди восприимчивы к инфекции при отсутствии предшествующей инфекции и активной или пассивной иммунизации против SARS-CoV-2, составляет 2,2. [18] Передача инфекции от человека к человеку происходит преимущественно контактным путем, либо через респираторные капли. [19] Распространение капель происходит при тесном контакте (в пределах 1 метра) больного человека со здоровым. Также заражение может произойти через предметы, контаминированные вирусом. [20] Не исключается и фекально-оральный механизм передачи вируса, так как РНК SARS-CoV-2 была обнаружена в фекалиях. [21]

1.4. Патогенез новой коронавирусной инфекции.

На первом этапе происходит связывание первой субъединицы S гликопротеина с клеточным рецептором (АПФ2) на поверхности клетки-мишени. Далее происходит проникновения вирусного нуклеокапсида в

цитоплазму клетки-хозяина, где вирионная РНК выступает в качестве мРНК для синтеза двух протяженных полипротеинов pp1a и pp1ab. Эти белки расщепляются протеазами на 16 неструктурных белков, которые регулируют дальнейшую реакцию.

Одним из главных неструктурных белков является РНК-зависимая РНК-полимераза, синтезирующая комплементарную вирионную нить РНК негативной полярности, которая, в свою очередь, выступает в качестве матрицы для синтеза геномных РНК. В дальнейшем происходит сборка дочерних вирионов, которые впоследствии покидают хозяйскую клетку. [22]

При вдохе вирус попадает в полость носа, связывается с эпителиальными клетками и начинает реплицироваться. Далее вирус распространяется и мигрирует по дыхательным путям и связывается с альвеолоцитами 2 типа. [23] Впоследствии инфицированные альвеолоциты подвергаются апоптозу и погибают. В результате действия SARS-CoV2 происходит диффузное повреждение альвеол. [24] Вирус вызывает повышение проницаемости клеточных мембран и усиленный транспорт жидкости, богатой белками, в паренхиму легкого и просвет альвеол – развивается интерстициальный и альвеолярный отек. При этом нарушается выработка сурфактанта, что ведет к коллапсу альвеол, в результате резкого нарушения газообмена развивается острый репираторный дисстресс-синдром. [25]

Рецепторы АПФ2 высоко экспрессированы в проксимальных и дистальных отделах тонкого кишечника. Поэтому поражение желудочно-кишечного тракта при COVID-19 не является редкостью. [26]

1.5. Клинические проявления новой коронавирусной инфекции.

Первые симптомы развиваются в течение 12,5 дней после контакта у большинства пациентов. Чаще всего страдают мужчины среднего возраста (от 49 до 59 лет), более половины которых имеют сопутствующие хронические заболевания, такие как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, хроническое заболевание почек, злокачественные новообразования или хронические заболевания легких. [27]

Клиническая картина COVID-19 разнообразна. Симптомы могут варьировать от бессимптомного течения до острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности. Вирус поражает различные органы и системы органов, поэтому клинические проявления могут быть нетипичны для ОРВИ.

Наиболее частыми симптомами являются лихорадка, кашель или стеснение в груди, одышка, утомляемость. Также могут отмечаться боли в горле, насморк, снижение или полное отсутствие обоняния и вкуса, признаки конъюнктивита. [28] Со стороны дыхательной системы новая коронавирусная инфекция проявляется типичными для ОРВИ симптомами, которые были упомянуты ранее, а также пневмонией. Пневмония может быть как легкой степени, так и иметь тяжелое течение, требующее искусственной вентиляции легких. [29] При тяжелом течении пневмонии происходит развитие респираторного дистресс-синдрома с частотой дыхания более 30 / мин, сатурацией (SpO_2) $<93\%$ в состоянии покоя, индексом оксигенации (PaO_2 / FiO_2) ≤ 300 мм рт. ст., а также нарастание пневмонии по рентгенологической картине ($> 50\%$ с момента поступления). Наиболее

тяжелое течение пневмонии развивается у пациентов с хроническими заболеваниями легких, а также у курильщиков. [13] У пациентов, которые имеют все вышеперечисленные клинические симптомы, наряду с дыхательной недостаточностью, нуждающейся в искусственной вентиляции легких, шоке или внелегочной органной недостаточности, диагностируется крайне тяжелое течение COVID-19. [30]

Небольшая часть пациентов с COVID-19 могут иметь скрытую гипоксемию. У них отсутствуют явные клинические проявления, но при дальнейшем наблюдении их состояние может усугубиться настолько, что возможно понадобится искусственная вентиляция легких. [31]

Немаловажную роль играет поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19. На фоне пневмонии возможно возникновение аритмии, шока, а также сердечной недостаточности. Были описаны случаи первичного поражения сердца без признаков поражения дыхательных путей. [32] У небольшого количества больных развивалась желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков. [33]

Наряду с респираторными симптомами пациенты также отмечают желудочно-кишечные проявления при COVID-19, такие как тошнота, рвота, диарея, стул с кровью. Частота встречаемости симптомов варьирует от 3 до 20%. [34] Были описаны случаи, когда поражение дыхательной системы было минимальным, либо его не было совсем. У этих пациентов была более высокая вероятность обнаружения вирусной РНК в их фекалиях. [21] С увеличением тяжести заболевания желудочно-кишечные симптомы ухудшаются, и у таких пациентов наблюдается повышение уровня

печеночных ферментов и нарушение свертывания крови. Данная клиническая симптоматика может запутать клиницистов, поэтому постановка диагноза может быть затруднительна. [34]

Поражение гепатобилиарной системы в основном связано со вторичным поражением, вызванным заболеванием или его лечением. На данный момент не было описано случаев первичного поражения печени, и нет достоверной информации, что COVID-19 вызывает повреждение гепатоцитов. [35] У 10-15% пациентов выявляется повышение уровня АЛТ и АСТ. Гипербилирубинемия, увеличение протромбинового времени были выявлены у пациентов с тяжелым течением, и возможно, связаны с полиорганной недостаточностью, сепсисом, наличием основного хронического заболевания печени, либо с лекарственным поражением печени вследствие использования противовирусных препаратов в высоких дозах. [36]

Были описаны случаи поражения центральной нервной системы. У больных были выявленные следующие симптомы: спутанность сознания, гиперрефлексия, дезориентация. Следует отметить, что почти все пациенты были в критическом состоянии. На МРТ у таких больных отсутствовали органические признаки поражения головного мозга, а ПЦР спинномозговой жидкости на вирусную РНК была отрицательной во всех образцах. [37]

У многих пациентов отмечается снижение, либо потеря обоняния и вкуса, поэтому Американская академия отоларингологии и Британская ассоциация оториноларингологов рекомендовали включить эти симптомы в список первичных скрининговых симптомов новой коронавирусной инфекции. [38]

Для клиницистов важно понимать, что острая потеря обоняния и вкуса при

наличии открытых носовых дыхательных путей должны вызывать подозрения при тестировании на SARS-CoV-2. [39] Считается, что причиной дисфункции обоняния и вкуса при COVID-19 является прямое повреждающее воздействие вируса на вкусовые рецепторы и обонятельную слизистую оболочку. Обонятельная и вкусовая дисфункция могут возникать как на ранней, так и на поздней стадии заболевания, а также могут быть единственным симптомом. [40]

Известен случай пациентки с правосторонним кератоконъюнктивитом с COVID-19, у которой респираторные симптомы были слабо выражены и отсутствовала лихорадка. Мазок с конъюнктивы пораженного глаза оказался положительным на SARS-CoV-2. [41] В дальнейшем были проведены исследования, в результате которых было выявлено до 30% больных COVID-19 с поражением глаз, такими как: конъюнктивит, гиперемия конъюнктивы, хемоз. [42]

Кожные проявления выявляются у многих пациентов. К ним относятся эритематозная сыпь, широко распространена крапивница и везикулы, похожие на опоясывающий лишай, небольшое количество пациентов жалуется на кожный зуд. Чаще всего поражается кожа туловища. Явной корреляции между наличием дерматологических проявлений и тяжести состояния обнаружено не было. [43]

Одним из грозных осложнений новой коронавирусной инфекции может быть венозная тромбоэмболия. Гиперкоагуляция может привести к инсульту у молодых людей, а также к тромбоэмболии легочной артерии. При прогрессировании заболевания возможно развитие ДВС-синдрома. [44]

К редким клиническим проявлениям новой коронавирусной инфекции относят поражения почек. Прямое повреждение почек встречается редко, и чаще всего острое повреждение почек связано с тяжестью заболевания и развитием полиорганной недостаточности, либо с проводимой терапией. [45]

1.6. Диагностика новой коронавирусной инфекции.

При обнаружении случаев заболевания, подозрительных на COVID-19, обязательно проводится комплекс клинического обследования для раннего выявления заболевания и оценки степени тяжести. Используются такие методы как сбор анамнеза и жалоб больного, физикальное обследование, лабораторная и инструментальная диагностика. Физикальное обследование включает в себя: оценку видимых слизистых оболочек, аускультацию и перкуссию легких, термометрию, пульсоксиметрию, оценку состояния сердечно-сосудистой системы, пальпацию органов брюшной полости, а также оценку уровня сознания.

Общая лабораторная диагностика проводится в случае госпитализации при среднетяжелом, тяжелом или крайне тяжелом течении заболевания.

Проводятся следующие исследования:

1. Клинический анализ крови: на ранней стадии заболевания возможно нормальное, либо пониженное количество лейкоцитов, а также сниженное количество лимфоцитов отмечается у более чем 80% пациентов. Следует заметить, что лимфопения является негативным прогностическим фактором. Также возможно появление тромбоцитопении, которая

проявляется при тяжелом течении, либо у лиц, умерших от новой коронавирусной инфекции.

2. Биохимический анализ крови: может быть обнаружено повышение ферментов печени, ЛДГ, КФК, КФК-МВ, ферритина и С-реактивного белка. У многих пациентов уровень С-реактивного белка увеличивался одновременно с нарастанием интерлейкина-6 и СОЭ. При развитии ОРДС каждые 48-72 часа необходимо определять некоторые биохимические параметры: ИЛ-6, D-димер, ферритин, фибриноген, С-реактивный белок, триглицериды, ЛДГ.
3. Коагулограмма: повышение уровня D-димера и удлинение протромбинового времени. D-димер увеличивается в 3-4 раза в критическом состоянии. Следует отметить, что D-димер повышается с возрастом, так как происходит накопление хронических заболеваний. Также этот показатель повышается у беременных женщин.

При развитии сердечно-сосудистых осложнений при новой коронавирусной инфекции развивается лимфопения, тромбоцитопения, повышение СРБ, КФК-МВ, креатинкиназы, тропонина I и мозгового натрий-уретического пептида. У пациентов повышенного риска необходим регулярный контроль тропонина I и натрий-уретического пептида. [28]

Кроме рутинных методов лабораторной диагностики проводятся ПЦР-диагностика и серологические методы исследования. ПЦР-диагностика проводится на основе образцов, взятых из носоглотки и/или ротоглотки пациентов. Эти образцы выявили высокую вирусную нагрузку, поэтому на данный момент рекомендуются для первоначального скрининга и

диагностики ранней стадии COVID-19. [46] Образцы из нижних дыхательных путей, такие как мокрота или бронхоальвеолярный лаваж, используются для выявления поздних стадий заболевания и мониторинга пациентов с тяжелой пневмонией COVID-19. [47] Также при поражении кишечника SARS-CoV2 может быть выделен из стула, что может быть использовано в дополнение к вышеперечисленным методам. [48]

В качестве дополнительного метода применяются иммунохимические методы диагностики. Были разработаны методы для быстрого обнаружения антигенов SARS-CoV2 и антител к нему (IgM и IgG). Для выявления антигена используется иммунохроматографический метод. Экспресс-тесты позволяют получать результаты в течении 30 минут, но чувствительность этого метода ниже, чем ПЦР. [49]

Для выявления антител к SARS-CoV-2 (IgM и IgG) проводятся ИФА, ИХЛ. С помощью этих методов возможно получение качественных и количественных результатов. Но серологические методы диагностики не подходят для активного ведения больных, так как IgM являются неспецифическими, а для появления в крови специфических IgG нужно, как минимум, 4 недели. [50]

Кроме лабораторного исследования в диагностике COVID-19 также применяются лучевые методы исследования. Рентгенография органов грудной клетки имеет низкую чувствительность при ранних стадиях заболевания. Но с увеличением длительности пневмонии, информативность этого метода растет. На рентгенограммах больных обычно выявляются двусторонние мультифокальные альвеолярные затенения, которые имеют

тенденцию сливаться. КТ органов грудной клетки имеет высокую чувствительность даже на начальных стадиях заболевания. Наиболее часто обнаруживают мультифокальные двусторонние очаги по типу «матового стекла». [13] Еще одним дополнительным методом визуализации является УЗИ легких. Этот метод позволяет выявить интерстициальные изменения и консолидации в легочной ткани, но при их субплевральном расположении. [28]

1.7. Лечение новой коронавирусной инфекции.

Лечение COVID-19 должно быть начато как можно раньше, до развития жизнеугрожающих состояний, таких как пневмония, ОРДС и сепсис.

Этиотропное лечение включает в себя назначение следующих препаратов: фавипиравир, ремдесивир, гидроксихлорохин. [28]

Фавипиравир – селективный ингибитор РНК-полимеразы с широким спектром противовирусной активности, одобренный для производства и продажи в Японии и используемый против вирусов гриппа. Фавипиравир продемонстрировал свою активность против SARS-CoV-2 в многочисленных исследованиях в Китае и Японии.

Ремдесивир представляет собой аналог АТФ, который конкурирует с природным АТФ-субстратом за включение в формирующиеся РНК-цепи с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса SARS-CoV-2, что приводит к задержанному обрыву цепи во время репликации вирусной РНК. [51] Ремдесивир показал свою активность против SARS-CoV-2 в рамках 10-дневного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого

исследования внутривенного введения ремдесивира у взрослых, которые были госпитализированы с Covid-19 и имели доказанное поражение нижних дыхательных путей. [52]

Гидроксихлорохин – это противомаларийный препарат, который посредством сложных механизмов изменяет гликозилирование АПФ2 и эндосомный pH, что в конечном итоге предотвращает расщепление белка S, прикрепление и слияние вирусов. [53] Препарат показал свою клиническую эффективность в исследованиях, но к сожалению, риск побочных эффектов остается высоким. Чаще встречаются такие побочные эффекты, как удлинение интервала QT, гипогликемия, поражения нервной системы, гематотоксичность. Из-за риска побочных эффектов препарат может применяться при амбулаторном лечении только в случае низкого либо отсутствия факторов риска лекарственно-ассоциированного удлинения интервала QT. [54]

Для лечения новой коронавирусной инфекции используется плазма от лиц с подтвержденным диагнозом COVID-19 в стадии выздоровления. Метод был использован в Китае, а также в других странах, и показал свою эффективность. [55]

Патогенетическая терапия включает в себя назначение ингибитора ИЛ-17 (нетакимаб) при среднетяжелом течении, при тяжелом течении ингибиторы ИЛ-6 (олокизумаба) или блокатора рецептора ИЛ-6 (левилимаба, сарилумаба). Кроме этого пациенты должны получать иммуносупрессивную терапию, так как при COVID-19 происходит массивная неконтролируемая активация иммунной системы. В качестве иммуносупрессивной терапии

пациенты, находящиеся на стационарном лечении, получают глюкокортикостероиды, так как они угнетают все фазы воспаления и синтез широкого спектра провоспалительных медиаторов, при увеличении которых возникают неблагоприятный прогноз течения COVID-19, а также риск развития ОРДС и сепсиса. [28]

Многие пациенты с COVID-19 имеют повышенный риск нарушения свертываемости крови. Именно поэтому обосновано назначение антикоагулянтной терапии, которая снижает риск тромботических осложнений, а также оказывает положительное прямое противовоспалительное действие против сепсиса и развития ОРДС. Гепарины, включая нефракционированный гепарин и низкомолекулярный гепарин, блокируют Р-селектин и Е-селектин, снижают высвобождение ИЛ-1, ИЛ-6. [56]

Симптоматическая терапия включает в себя: снижение температуры тела, терапию ринита/ринофарингита, а также комплексную терапию бронхита. Жаропонижающую терапию начинают при температуре не ниже 38,0-38,5 °С, но, если у пациента плохая переносимость лихорадки, артериальная гипертензия или тахикардия, ее начинают раньше. Чаще всего применяется парацетамол ввиду своей безопасности. При обильных выделениях из носа используются изотонические растворы морской воды, при заложенности носа используют гипертонические растворы. При их неэффективности показаны сосудосуживающие препараты. Для подавления кашля применяются противокашлевые препараты: ренгалин, бутамират.

Антибактериальная терапия показана только в случаях присоединения бактериальной инфекции, убедительными признаками которой являются повышение уровня прокальцитонина более 0,5 нг/мл, появление гнойной мокроты, лейкоцитоз более $12 \times 10^9/\text{л}$ (при отсутствии предшествующего применения ГКС), повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10%. Осложнение в виде бактериальных инфекций довольно редко встречается при COVID-19, поэтому большая часть пациентов, особенно при легком и среднетяжелом течении, не нуждается в антибактериальной терапии. Если бактериальная инфекция развилась вне стационара, то ее лечение соответствует лечению внебольничной пневмонии. При нетяжелом течении назначаются: амоксициллин, макролиды, фторхинолоны, цефалоспорины, предпочтительно пероральные формы. При клинической неэффективности, либо при развитии нозокомиальной пневмонии антибактериальная терапия назначается, исходя из имеющихся факторов риска резистентных возбудителей, результата мониторинга антибиотикорезистентности в стационаре, анализа предшествующей терапии, результатов микробиологической диагностики. [28]

ГЛАВА II. Материалы и методы исследования.

2.1 Клиническая характеристика обследованных больных

Клиническая часть исследования выполнялась в период с апреля по ноябрь 2020 года на основании ретроспективного анализа историй, проведённого на кафедре инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии в СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина». Было проанализировано 293 истории болезни пациентов с диагнозом «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19».

Среди проанализированных пациентов было 142 женщины (48,5%) и 151 мужчин (51,5%). Средний возраст составляет 47,56 лет. Минимальный возраст – 18 лет, максимальный 89 лет. Медиана возраста – 47 лет. Средний возраст мужчин составляет – 42,73 лет (медиана – 41), минимальный возраст – 18 лет, максимальный – 83 года. Средний возраст женщин составляет 52,69 лет (55,5), минимальный возраст – 19 лет, максимальный – 89 лет. (Рисунок 1 и 2). На Рисунке 2 наглядно показано, что средний возраст женщин был большим, чем средний возраст мужчин. ($p < 0,05$)

Для оценки тяжести течения заболевания было произведено разделение всех пациентов на возрастные группы. Первая группа – пациенты моложе 30 лет, их количество составило 46 больных (15,7%), вторая группа – пациенты от 30 до 59 лет, их количество составило 170 больных (58%), третья группа – пациенты старше 60 лет, их количество составило 77 больных (26,3%).

В 272 случаях (92,8%) диагноз был подтвержден методом ПЦР.

Среднее количество дней от начала клинической картины до госпитализации пациентов 7,5 дней. Минимальное количество дней – 1 день, максимальное – 90 дней, медиана – 7 дней.

Рис.1. Распределение пациентов по возрасту.

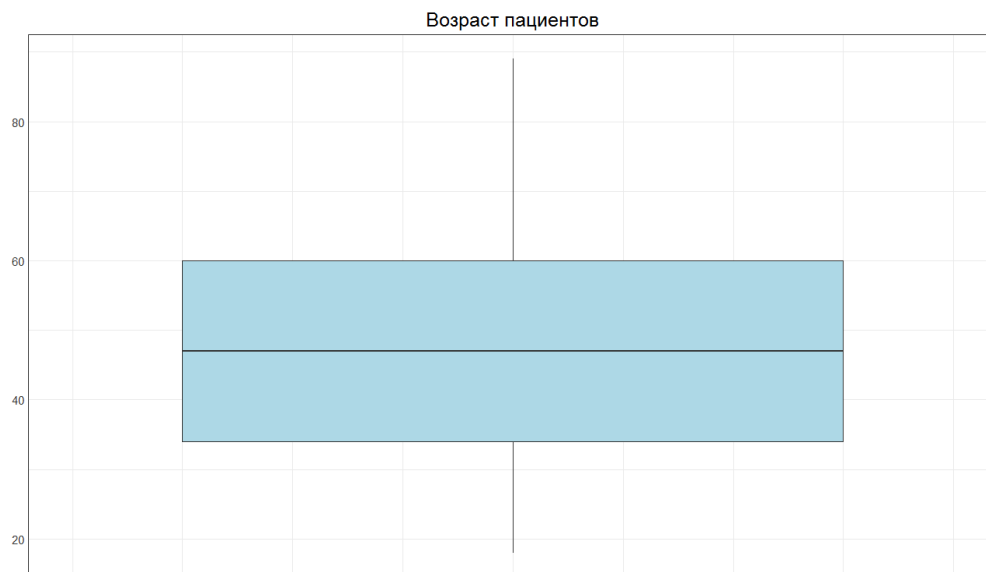
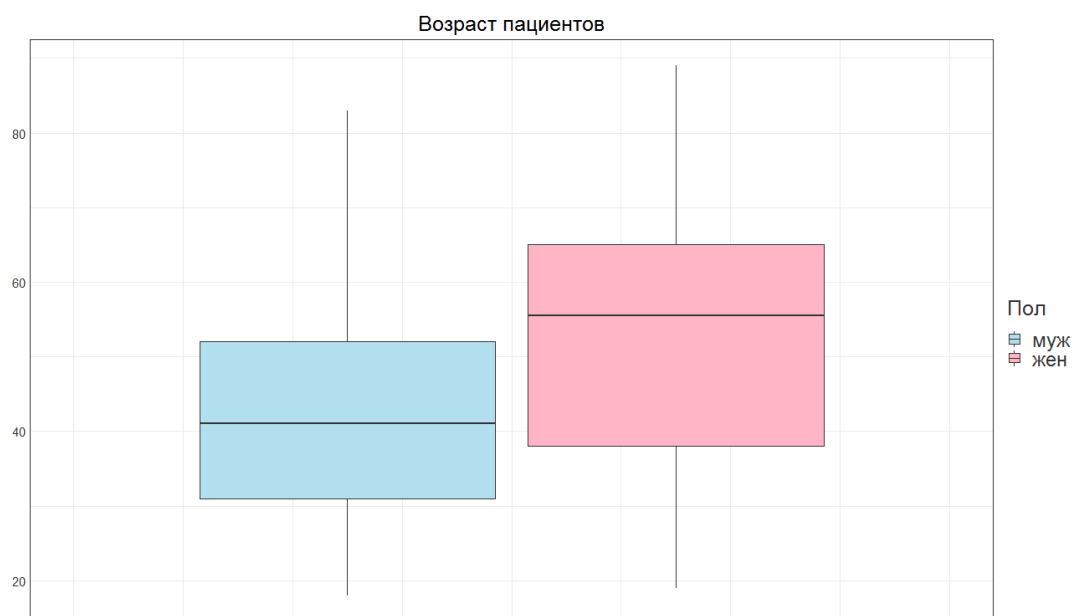


Рис.2. Распределение пациентов по возрасту в зависимости от пола.



2.2. Методы исследования

Всем больным выполнялось комплексное обследование, включающее анализ жалоб, анамнеза, врачебный осмотр, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмму, инструментальные методы обследования по показаниям, а также лабораторные исследования,

направленные на поиск этиологического агента. Все исследования проводились в стандартных условиях, по единым методикам.

Общеклиническое исследования крови включало определение количества эритроцитов, лейкоцитов, уровня гемоглобина и скорости оседания эритроцитов. Биохимическое исследование крови включало определение АСТ, АЛТ, общего билирубина, глюкозы, креатинина, С-реактивного белка, ЛДГ, КФК, КФК-МВ, ферритина. Коагулограмма включала определение фибриногена, АЧТВ, МНО, протромбинового времени, D-димера.

Для поиска этиологического агента заболевания проводилась ПЦР мазков из носоглототки.

Для оценки наличия и степени поражения легких проводились инструментальные методы исследования, такие как рентгенография и КТ органов грудной клетки.

2.3. Статистическая обработка

Ввод, накопление, хранение и первичная обработка данных исследования осуществлялись с использованием персонального компьютера и пакета прикладных программ Excel. Статистическая обработка данных, полученных во время исследования, производилась в R версии 4.0.2 с использованием среды Rstudio версии 1.3.1073.

В рамках описательной статистики количественные данные представляли как среднее, минимальное и максимальное значения, медиану. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$, высоко достоверными – при $p < 0,01$ и $p < 0,001$, недостоверными при $p > 0,05$. Достоверность различий (p) высчитывалась при помощи определения числа

степеней свободы, критерия Хи-квадрат. Количественные данные как абсолютные и относительные числа (%).

ГЛАВА III Результаты исследования.

3.1. Клиническая картина COVID-19.

Были рассмотрены следующие показатели: слабость, мышечные боли, кашель, одышка, головные боли, жидкий стул, тошнота, рвота, боли в горле, насморк, заложенность носа. Получившиеся результаты представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Основные клинические симптомы у пациентов с COVID-19.

Показатель	Количество больных	Процентное соотношение
Слабость	283	96,6 %
Мышечные боли	40	13,7 %
Кашель	233	79,8 %
Одышка	120	41 %
Головные боли	97	33,2 %
Жидкий стул	190	65,1 %
Тошнота	132	45,2 %
Рвота	92	31,5 %
Боли в горле	81	27,7 %
Насморк	32	11 %
Заложенность носа	45	15,4 %

По данным литературы наиболее частыми являются симптомы, характерные для ОРВИ. Это подтверждается результатами анализа: слабость была выявлена у 96,6% больных, мышечные боли у 13,7% больных, головные боли у 33,2% больных, боли в горле у 27,7% больных, насморк у 11% больных, заложенность носа у 15,4% больных, а также поражение дыхательной системы - кашель и одышка у 79,8% и 41% больных, соответственно.

Частота встречаемости диспепсических синдромов 3-20% по данным литературы. У проанализированных больных эти симптомы встречались чаще: жидкий стул был выявлен у 65,1% больных, тошнота у 45,2% больных, рвота у 31,5% больных.

Следует отметить, что у 189 больных (64,5%) было сочетание катарального и диспепсического синдрома.

Также были рассмотрены показатели, касающиеся высыпных элементов. Сыпь встречалась у 14 больных (4,8%). Из них у 6 больных (1,9%) сыпь была связана с сопутствующим заболеванием. Пятнисто-папулезная сыпь была выявлена у 6 больных, из них у 1 больного сыпь была с геморрагическим компонентом. У 2 больных сыпь имела пятнистый характер. Локализация сыпи была различной: кожа туловища, конечностей, полости рта, губ.

Кроме вышеупомянутых клинических проявлений был выявлен ряд других жалоб, самые частые из них: anosmia, либо снижение обоняния, агезия, либо снижение вкуса, кожный зуд, стул с кровью, боли в грудной клетке. Аносмия была выявлена у 37 больных (12,6%), агезия у 12 больных (4,1%), кожный зуд у 9 больных (3,1%), изжога у 6 больных (2%), стул с кровью у 3 больных (1%), боли в грудной клетке у 4 больных (1,4%).

К наиболее редким жалобам относятся: потемнение мочи – 1 больной (0,3%), боли в ухе – 1 больной (0,3%), боли в области глаз – 3 больных (0,7%), кровянистые выделения из влагалища – 2 больные (0,7%), осиплость голоса – 1 больной (0,3%).

Лихорадка была выявлена у 232 больных (79,2%). В Таблице 2 представлены показатели, оценивающие выраженность лихорадки.

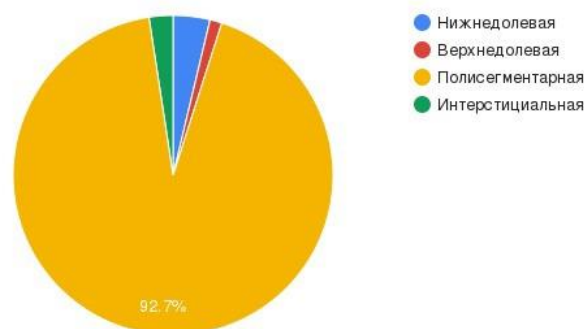
Таблица 2. Показатели, оценивающие выраженность лихорадки.

Показатель	Среднее значение	Минимальное значение	Максимальное значение	Медиана
Максимальные цифры лихорадки	38,72°C	37,9°C	40,5°C	38,8°C
Длительность лихорадки	9,02 дней	1 день	90 дней	8 дней
Длительность лихорадки в стационаре	3,04 дней	1 день	25 дней	2 дня

3.2. Осложнения основного заболевания.

Самым частым осложнением является пневмония, которая была выявлена у 185 больных (63,4%). Из них у 161 больных (90,4%) была выявлена двусторонняя пневмония. Нижнедолевая у 6 больных (3,7%), верхнедолевая у 2 больных (1,2%), полисегментарная у 151 больного (92,1%), интерстициальная у 4 больных (2,4%). На Рисунке 3 визуальное представление распределения больных по обширности поражения легких. На графике видно, что преобладает полисегментарная пневмония.

Рис.3. Распределение случаев пневмонии по обширности поражения легких



У 73 больных (24,9%) была выявлена дыхательная недостаточность. Дыхательная недостаточность 1 степени у 40 больных (26,5%), 2 степени у 22 больных (14,6%), 3 степени у 11 больных (7,3%).

Самые редкие осложнения: сепсис был выявлен у 5 больных (1,7%), ТЭЛА у 6 больных (2,1%).

3.3. Сопутствующие заболевания.

Одной из самых частых сопутствующих патологий являются заболевания сердечно-сосудистой системы, они встречались у 94 больных (32,1%). На Рисунке 4 представлена кривая выживаемости в зависимости от наличия сердечно-сосудистой патологии. На графике видно, что выживаемость больных с патологией сердечно-сосудистой системы ниже, чем при ее отсутствии.

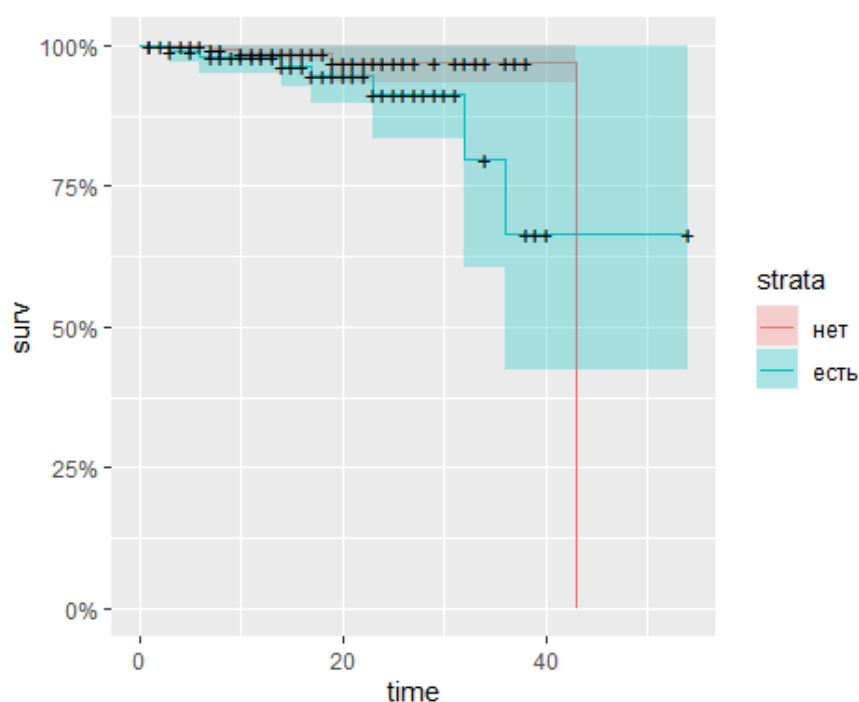
Далее по частоте встречаемости находится сахарный диабет, который был выявлен у 22 больных (7,5%).

Самые частые инфекционные сопутствующие заболевания: ВИЧ-инфекция и герпесвирусная инфекция, которые встречались у 7 больных (2,4%) и 12 больных (4,1%), соответственно.

Были выявлены заболевания пищеварительной системы, такие как хронический гастрит у 12 больных (4,1%), острый гастроэнтерит у 36 больных (12,3%), сальмонеллез у 5 больных (2%).

К редким осложнениям относятся онкологические заболевания и заболевания дыхательной системы, которые встречались у 5 больных (1,7%) и 4 больных (1,4%) соответственно.

Рис. 4. Кривая выживаемости пациентов в зависимости от наличия заболеваний сердечно-сосудистой системы



3.4. Лабораторная диагностика COVID-19.

Для анализа были рассмотрены следующие показатели: лейкоциты, С-реактивный белок, D-димер, ферритин, интерлейкин. Было выявлено значимое отклонение от нормы и других показателей биохимического анализа крови: ЛДГ, КФК, КФК-МВ, АЛТ, АСТ, фибриногена, креатинина у части больных. Распределение лабораторных показателей представлено в

Таблице 3. Следует отметить, что только уровень лейкоцитов был рассмотрен у всех больных, остальные показатели были рассмотрены у больных, которые имели среднетяжелое или тяжелое течение.

Таблица 3. Основные лабораторные показатели у пациентов с COVID-19

Показатель	Среднее арифметическое	Минимальное значение	Максимальное значение	Медиана
Лейкоциты	8,19	0,86	28,7	6,79
СРБ	57,6	0,29	579,23	32,31
Д-димер (нг/мл)	993,69	154	7900	306
Д-димер (мкг/мл)	1,77	0,127	12,91	1,42
Ферритин	657,73	3	5091,1	1203,4
Интерлейкин	17,18	0	77,3	6,06
ЛДГ	892,98	307	3225	678,5
КФК	884,16	181,9	3923,7	606
КФК-МВ	47,16	42,12	52,2	47,16
АЛТ	177,44	55,92	641,1	102,25
АСТ	133,8	70,4	283,9	90,45
Фибриноген	7,0	6,68	7,2	7,06
Креатинин	225,32	137,55	527	211,89

У 15,7% больных была выявлена лейкопения, у 33,8% больных был выявлен лейкоцитоз. У 62,6% больных с лейкоцитозом была выявлена пневмония, что позволяет думать о вирусно-бактериальном характере пневмонии.

У 2,7% больных были выявлены, как лейкопения, так и лейкоцитоз, в разные периоды болезни. Лейкопения в начале лечения была выявлена у 5 больных, далее она сменилась лейкоцитозом. У 3 больных при госпитализации был выявлен лейкоцитоз, который позже сменился лейкопенией.

С-реактивный белок был исследован у 271 больного, из них у 218 больных (80,4%) этот показатель был больше нормы. D-димер был исследован в разных мерах исчисления: в нг/мл был исследован у 63 больных, из них у 42 больных (66,7%) превышал нормальные значения; в мкг/мл был исследован у 76 больных, из них у 56 больных (73,7%) был выше нормальных значений. Ферритин был исследован у 60 мужчин, из них у 50 больных (83,3%) был увеличен; был исследован у 70 женщин, из них у 56 больных (80%) был выше нормы. Интерлейкин был исследован у 30 больных, из них у 28 больных (93,3%) превышал нормальные значения.

Лактатдегидрогеназа является маркером тканевой деструкции, в том числе тканей легкого, именно поэтому повышение этого фермента происходит при развитии пневмонии. Этот показатель был повышен у 52 больных (17,7%), из них у 36 больных (69,2%) в качестве осложнения была выявлена пневмония.

Повышение печеночных ферментов было отмечено у 4,1% больных. Из них только у 1,7% больных в сопутствующем диагнозе был вирусный гепатит. Из этого можно сделать вывод, что гиперферментемия могла быть связана непосредственно с COVID-19, но учитывая малую выборку, требуется

дальнейшее изучение этих показателей у пациентов с коронавирусной инфекцией.

3.5. Лечение COVID-19.

Лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии проходили 28 больных (9,6%), длительность пребывания в ОРИТ в среднем составила 2,79 дней. Минимальное количество дней – 1 день, максимальное – 31 день. (Рисунок 5).

Оксигенотерапию получали 107 больных (36,5%) на протяжении в среднем 4,56 дней. Минимальное количество дней – 1 день, максимальное – 42 дня. Искусственная вентиляция легких понадобилась 9 больным (3,1%), которые находились на ИВЛ в среднем 2,27 дня. Минимальное количество дней – 1 день, максимальное – 27 дней. (Рисунок 6) На графике наглядно представлено, что оксигенотерапия была более продолжительная, чем искусственная вентиляция легких.

Рис.5. Процентное соотношение пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ.

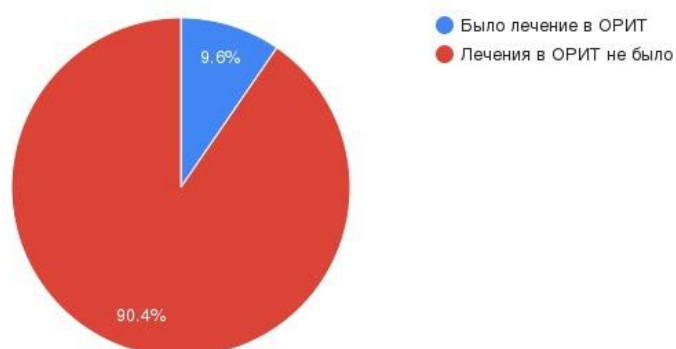
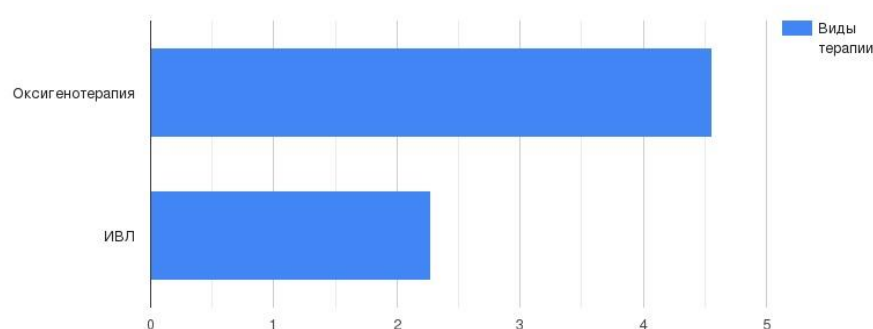


Рис.6. Средняя продолжительность оксигенотерапии и искусственной вентиляции легких.



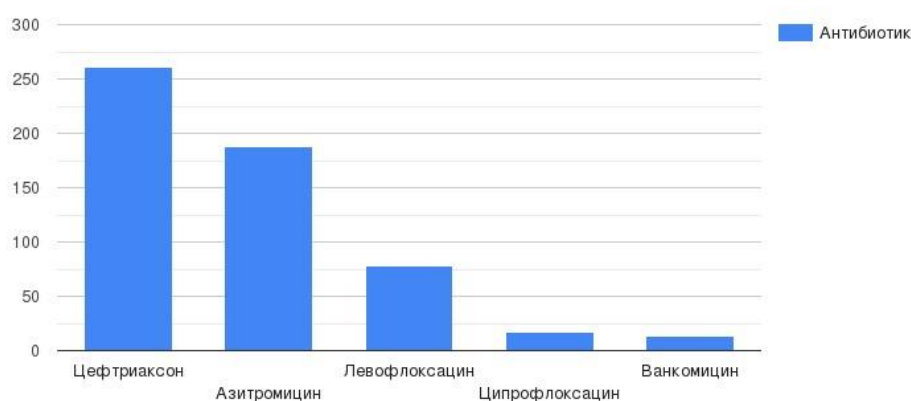
По действующим в настоящий момент клиническим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (Версия 11 от 07.05.2021) наиболее целесообразно для этиотропного лечения применять фавипиравир, ремдесивир. В период с апреля по ноябрь 2020 действовали клинические рекомендации более ранних версий, в которых в качестве этиотропного лечения был рекомендован гидроксихлорохин монотерапией, либо в комбинации с азитромицином. Его получали 119 больных (40,6%). Длительность терапии гидроксихлорохином чаще всего составляла 7 дней, но в среднем $3,9 (\pm 2,37)$ дней, так как некоторые больные были выписаны, а у некоторых появлялись побочные эффекты. Лечение гидроксихлорохином проводилось не у всех больных, так как часть пациентов были госпитализированы в поздние сроки болезни (более 5-7 дней от начала заболевания), а часть больных имела сопутствующую патологию, которая являлась противопоказанием для назначения препарата.

Переливание плазмы от лиц с подтвержденным диагнозом COVID-19 в стадии выздоровления было применено у 2 больных (0,7%).

Антибиотикотерапия применялась для профилактики вторичных бактериальных инфекций, особенно у больных с пневмонией. Азитромицин применялся и как один из рекомендуемых препаратов против COVID-19.

Самым часто применяемым антибиотиком был цефтриаксон. Он был использован в лечении у 261 больного (89%), азитромицин - у 188 больных (64,2%), левофлоксацин - у 78 больных (26,6%), ципрофлоксацин - у 17 больных (5,8%), ванкомицин - у 13 больных (4,4%). (Рисунок 7) На графике представлено, что цефтриаксон был наиболее часто применен в лечении больных COVID-19, а ванкомицин реже остальных антибиотиков. Фторхинолоны и ванкомицин применялись в основном у пациентов с выраженным диарейным синдромом, так как многие из этих пациентов в начале заболевания расценивались как больные острыми кишечными инфекциями ввиду преобладания диспепсических проявлений над катаральными. Фторхинолоны являются препаратами выбора у пациентов с ОКИ. Ванкомицин же показан пациентам с антибиотик-ассоциированными диареями, в основном вызванными *Cl. Dificile* и назначался при подозрении на эти заболевания.

Рис.7. Распределение больных в зависимости от назначенного антибиотика.



Большая часть больных была выписана из больницы – 277 больных (94,5%). 5 больных (1,7%) были переведены в другие больницы. Также было 11 летальных исходов (3,8%).

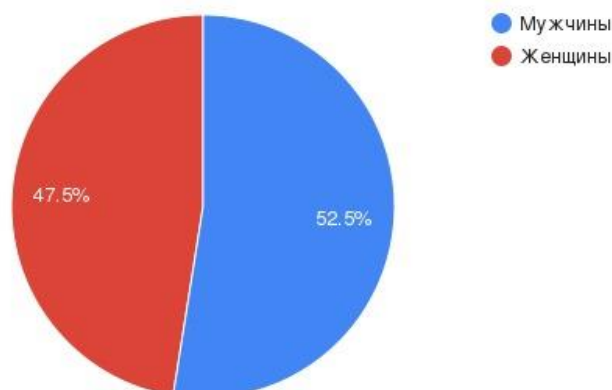
Средний возраст пациентов с летальным исходом – 62 года (медиана – 61), самый молодой – 38 лет, самый пожилой – 83 года. Наиболее частой причиной смерти была острая дыхательная недостаточность – у 6 больных (54,5%). Далее по частоте встречаемости идут ТЭЛА и острая сердечная недостаточность – по 4 больных соответственно (36,3%). У 3 больных (27,3%) причиной смерти стал септический шок. Следует отметить, что практически все больные имели сочетание вышеперечисленных осложнений. Самой частой сопутствующей патологией являются заболевания сердечно-сосудистой системы, которые встречались у 7 больных (63,6%). Сахарный диабет встречался у 2 больных (18,2%). Также у больных встречались инфекционные сопутствующие заболевания: ВИЧ-инфекция у 1 больного (9,2%) и хронический вирусный гепатит у 3 больных (27,3%).

3.6. Сравнительный анализ тяжелого течения у проанализированных больных.

Для сравнения были рассмотрены показатели тяжелого течения двух групп: мужчины и женщины.

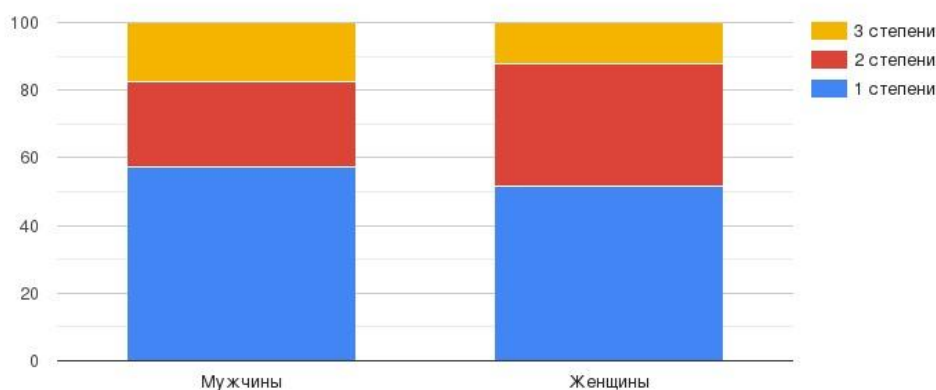
Самым частым осложнением у всех больных была пневмония. У мужчин она встречалась в 97 случаях, что составляет 33,1% от общего числа больных и 52,5% от частоты встречаемости пневмонии у рассмотренных больных. У женщин пневмония встречалась в 88 случаях, что составляет 30% от общего числа больных и 47,5% от частоты встречаемости пневмонии. ($p < 0,05$) На Рисунке 8 наглядно показано, что количество случаев пневмонии у мужчин немного больше, чем у женщин.

Рис.8. Распределение пациентов с пневмонией по полу



Частота встречаемости дыхательной недостаточности у мужчин 26,5% (40 случаев), из них дыхательная недостаточность 1 степени встречалась в 57,5% случаях, 2 степени в 25% случаях, 3 степени в 17,5% случаях. У женщин дыхательная недостаточность встречалась чуть реже – 23,2% больных (33 случая). Из них на долю дыхательной недостаточности 1 степени приходится 51,5%, 2 степени 36,4%, 3 степени 12,1%. ($p < 0,05$) На Рисунке 9 наглядно показано, что у мужчин преобладает дыхательная недостаточность 1 и 3 степени, а у женщин 2 степени.

Рис. 9. Распределение пациентов с дыхательной недостаточностью по полу.



Самые редкие и грозные осложнения ТЭЛА и сепсис. ТЭЛА была выявлена у 2 мужчин (1,3%) и 4 женщин (2,8%). Сепсис был выявлен у 3 мужчин (2%) и 2 женщин (1,4%). ($p<0,05$)

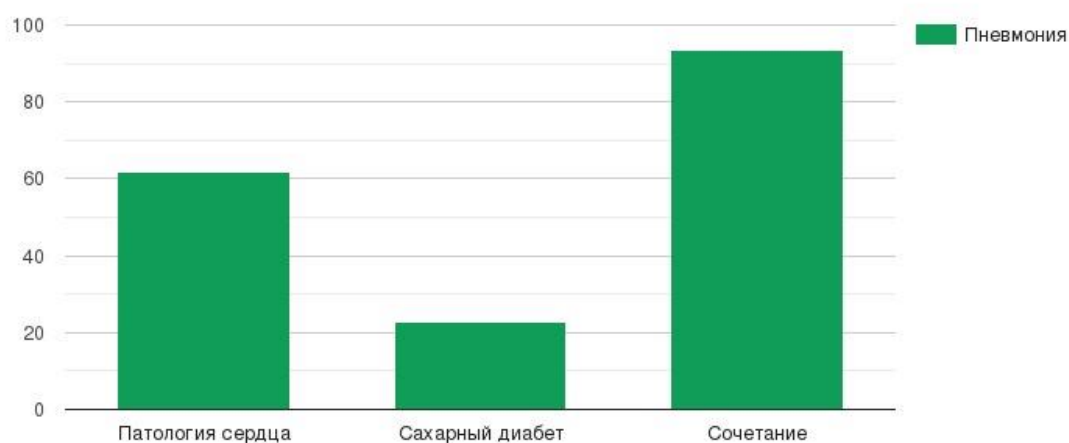
Лечение в отделениях интенсивной терапии проходили 15 мужчин (10%) и 13 женщин (9,1%). Оксигенотерапию получали 60 мужчин (20,4%) и 47 женщин (33,1%). Искусственная вентиляция легких проводилась у 6 мужчин (4%) и 3 женщин (2,1%). ($p<0,05$)

Летальных исходов было 4 среди мужчин (2,6%) и 7 среди женщин (4,9%). ($p<0,05$)

Исходя из вышеперечисленных данных, можно сделать вывод, что нет особенных различий тяжелого течения у мужчин и женщин, но количество летальных исходов среди женщин больше.

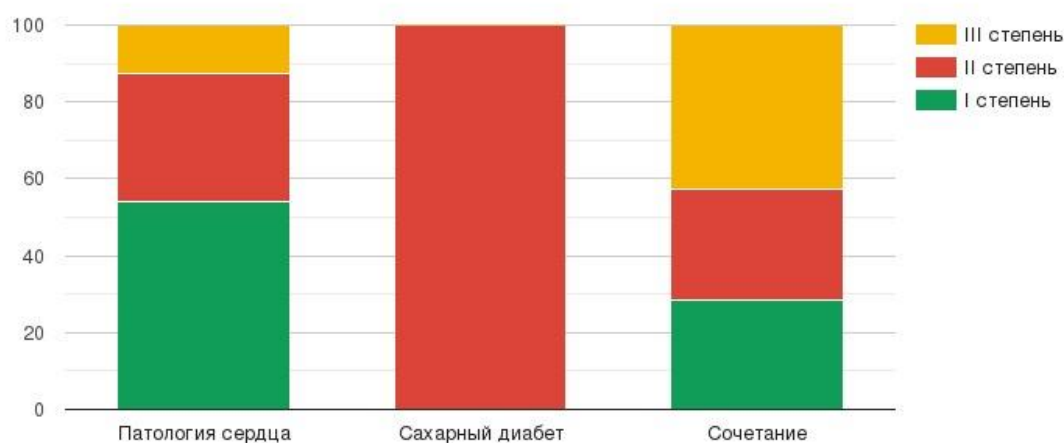
Далее для сравнения тяжелого течения были рассмотрены следующие группы сопутствующих заболеваний: патология сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, а также сочетание этих заболеваний (15 больных). Пневмония была выявлена у 58 больных (61,7%) из первой группы, у 5 больных (22,7%) из второй группы, у 14 больных (93,3%) из третьей группы. ($p<0,02$) На Рисунке 10 наглядно представлено, что частота встречаемости пневмонии во всех группах высокая, но при сочетании двух патологий она становится наиболее высока.

Рис.10. Распределение пациентов с пневмонией в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний.



Дыхательная недостаточность встречалась реже у больных рассмотренных групп: у 24 больных (25,5%) с сердечно-сосудистой патологией, 2 больных (9,1%) с сахарным диабетом, 7 больных (46,7%) с сочетанной патологией. В первой группе дыхательная недостаточность 1 степени была выявлена у 13 больных (54,2%), 2 степени у 8 больных (33,3%), 3 степени у 3 больных (12,5%). Во второй группе дыхательная недостаточность 2 степени была обнаружена у 2 больных (100%), 1 и 2 степени диагностировано не было. В третьей группе дыхательная недостаточность 1 степени была выявлена у 2 больных (28,6%), 2 степени у 2 больных (28,6%), 3 степени у 3 больных (42,8%). ($p < 0,05$) На Рисунке 11 наглядно представлено, что у пациентов с сочетанной патологией расстройства дыхательной системы более выражены.

Рис.11. Распределение пациентов с дыхательной недостаточностью в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний.



Сепсис и ТЭЛА не были выявлены у пациентов с сахарным диабетом. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями были выявлены 3 случая (12,5%) сепсиса и 1 случай (1,1%) ТЭЛА. В третьей группе пациентов с сочетанной патологией были обнаружены 1 случай (6,7%) сепсиса и 3 случая (20%) ТЭЛА. ($p < 0,05$)

Лечение в отделении интенсивной терапии и реанимации не проходили больные второй группы. Из первой группы 12 больных (12,8%), из третьей группы 4 больных (26,7%) находились на лечении в ОРИТ. ($p < 0,05$)

Оксигенотерапию получали 40 пациентов (42,6%) из первой группы, 4 пациента (18,2%) из второй группы, 10 пациентов (66,7%) из третьей группы. Искусственная вентиляция легких: у больных второй группы не проводилась, в первой группе проводилась у 2 больных (2,1%), в третьей группе у 1 больного (6,7%). ($p < 0,05$)

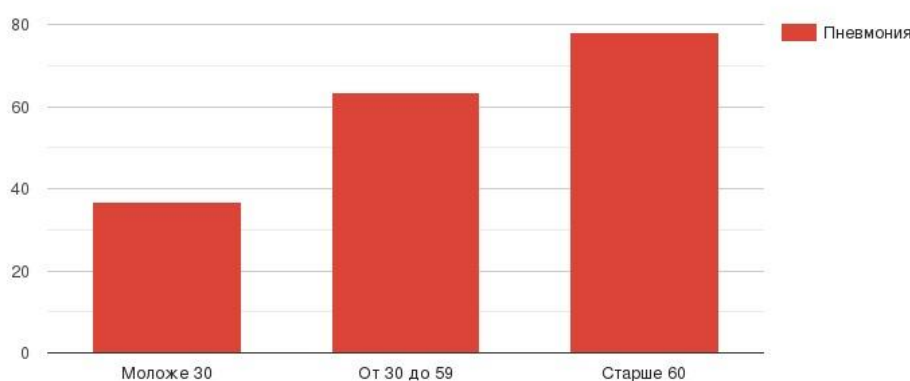
Случаев летальных исходов не было во второй группе. В первой группе было 4 случая летальных исходов (4, 3%), в третьей группе 3 случая летальных исходов (20%). ($p < 0,05$)

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что сочетание патологии сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета может приводить к тяжелому течению COVID-19. Также сопутствующие заболевания сердца являются прогностически неблагоприятными в течении новой коронавирусной инфекции. Больные с сахарным диабетом имели более благоприятное течение заболевания в проанализированной выборке.

Следующие группы для сравнения тяжелого течения COVID-19 – возрастные группы. Были рассмотрены следующие группы: больные до 30 лет, от 30 до 59 лет и старше 60 лет. В первой группе 46 больных, во второй 170 больных, в третьей группе 77 больных.

Частота встречаемости пневмонии в этих группах: в первой группе 17 больных (36,9% от числа больных в первой группе), во второй группе 108 больных (63,5%), в третьей группе 60 больных (77,9%). ($p < 0,025$) На Рисунке 12 показано, что наличие пневмонии увеличивается у больных с возрастом.

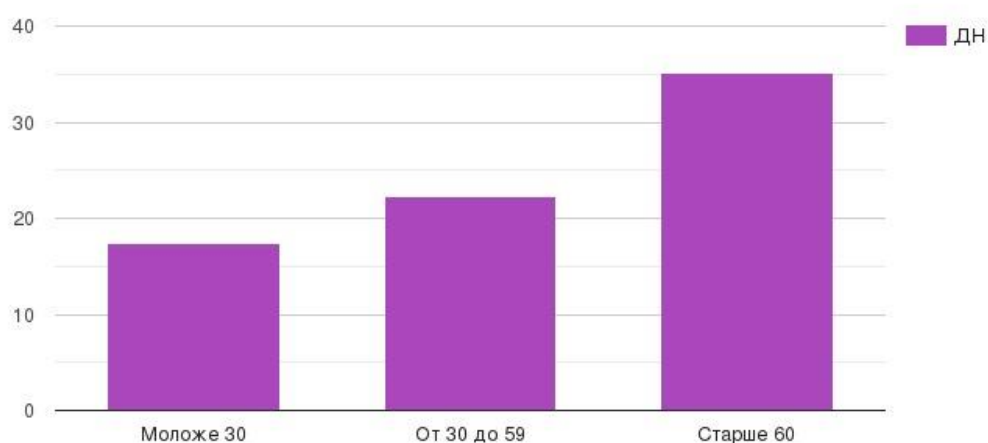
Рис.12. Распределение больных с пневмонией по возрасту.



Дыхательная недостаточность встречалась у 8 больных (17,4%) в первой группе, у 38 больных (22,3%) во второй группе, у 27 больных (35,1%) в третьей группе. (Рисунок 13) В первой группе дыхательная недостаточность

1 степени выявилась у 4 больных (50% от числа выявленных пневмоний в первой группе), 2 степени у 3 больных (37,5%), 3 степени у 1 больного (12,5%). Во второй группе дыхательная недостаточность 1 степени была обнаружена у 24 больных (63,2%), 2 степени у 8 больных (21%), 3 степени у 6 больных (15,8%). В третьей группе дыхательная недостаточность 1 степени встречалась у 12 больных (44,4%), 2 степени у 11 больных (40,8%), 3 степени у 4 больных (14,8%). ($p < 0,05$) На графике наглядно представлено, что развитие дыхательной недостаточности увеличивается с возрастом.

Рис. 13. Распределение пациентов с дыхательной недостаточностью по возрасту.



Сепсис и ТЭЛА не были выявлены в первой группе. Во второй группе у 2 больных (1,2%) был выявлен сепсис и у 3 больных (1,8%) была выявлена ТЭЛА. В третьей группе частота встречаемости сепсиса и ТЭЛА была 3,9% (по 3 случая соответственно). ($p < 0,05$)

В отделении интенсивной терапии и реанимации находилось 2 больных (4,3%) из первой группы, 11 больных (6,5%) из второй группы, 15 больных (19,5%) из третьей группы. ($p < 0,002$)

Оксигенотерапия проводилась 10 больным (21,7%) из первой группы, 51 больному (30%) из второй группы, 46 больным (59,7%) из третьей группы. Искусственная вентиляция легких проводилась у 1 больного (2,8%) из первой группы, у 5 больных (2,9%) из второй группы, у 3 больных (3,9%) из третьей группы. ($p < 0,005$)

В первой группе летальных исходов не было. Во второй группе было 5 случаев летальных исходов (2,9%), в третьей группе 6 случаев (7,8%). ($p < 0,05$)

В результате полученных данных можно сделать вывод, что тяжелое течение свойственно старшей возрастной группе пациентов.

Кроме параметров тяжелого течения у возрастных групп были проанализированы и другие параметры заболевания.

Количество койко-дней у трех групп было примерно одинаковым. У больных первой группы среднее количество койко-дней было равно 15,02 дней (медиана – 14), минимальное значение – 1 день, максимальное – 38 дней. У больных второй группы среднее количество койко-дней было равно 16,26 дней (медиана – 15), минимальное значение – 1 день, максимальное – 54 дня. Среднее значение койко-дней в третьей группе было равно 19,12 дней (медиана – 18), минимальное значение – 3 дня, максимальное – 39 дней.

Среднее количество дней болезни до госпитализации у больных первой группы – 5,78 дней (медиана – 5, минимальное значение – 1 день, максимальное – 28 дней), у больных второй группы – 7,83 дней (медиана – 7, минимальное значение – 1 день, максимальное – 90 дней), у больных третьей группы – 7,8 дней (медиана – 7 дней, минимальное значение – 2 дня, максимальное – 21 день). Этот параметр также примерно одинаков в трех группах.

Выраженность лихорадки в трех группах была приблизительно одинакова. В первой группе средние значения максимальных цифр лихорадки составило 38,45°C (медиана – 38,5), максимальное значение – 40,5°C. Во второй группе среднее значение – 38,5°C (медиана – 38,5), максимальное значение – 40,1°C. В третьей группе среднее значение – 38,3°C (медиана – 38,4), максимальное значение – 40°C.

Длительность лихорадки в первой группе в среднем была 7,13 дней (медиана – 6,5), максимальное значение – 27 дней; во второй группе – 9,86 дней (медиана – 9), максимальное значение – 90 дней; в третьей группе – 8,3 дня (медиана – 8 дней), максимальное значение – 18 дней.

Показатели клинической картины представлены в Таблице 4.

Таблица 4. Выраженность клинических симптомов у разных возрастных групп.

Показатель	Пациенты моложе 30 лет	Пациенты от 30 – 59 лет	Пациенты старше 60 лет
Слабость	42 больных (91,3%)	164 больных (96,5%)	77 больных (100%)
Мышечные боли	7 больных (15,2%)	20 больных (11,8%)	11 больных (14,3%)
Кашель	31 больных (67,4%)	140 больных (82,4%)	60 больных (77,9%)
Одышка	11 больных (23,9%)	69 больных (40,6%)	40 больных (23,5%)
Головные боли	14 больных (30,4%)	58 больных (34,1%)	23 больных (29,9%)
Жидкий стул	25 больных (54,3%)	102 больных (60%)	61 больных (79,2%)

Тошнота	22 больных (47,8%)	75 больных (44,1%)	33 больных (42,8%)
Рвота	15 больных (32,6%)	55 больных (32,3%)	20 больных (26%)
Боли в горле	17 больных (36,9%)	46 больных (27%)	16 больных (20,8%)
Насморк	8 больных (17,4%)	15 больных (8,8%)	7 больных (9,1%)
Заложенность носа	11 больных (23,9%)	27 больных (15,9%)	5 больных (6,5%)

По данным, представленным в таблице, можно увидеть, что частота встречаемости различных клинических симптомов практически одинакова в разных возрастных группах. Кашель и одышка были более выражены у больных второй группы (82,4% и 40,6% соответственно). Наиболее часто жидкий стул выявлялся у больных третьей группы (79,2%). Боли в горле, насморк и заложенность носа выявлялись чаще у больных первой группы (36,9%, 17,4% и 23,9% соответственно).

Более редкие клинические проявления представлены в Таблице 5.

Таблица 5. Выраженность редких клинических проявлений у разных возрастных групп.

Показатель	Пациенты моложе 30 лет	Пациенты от 30 – 59 лет	Пациенты старше 60 лет
Сыпь	3 больных (6,5%)	2 больных (1,1%)	3 больных (3,9%)
Аносмия	9 больных (19,6%)	24 больных (14,1%)	4 больных (5,2%)
Агезия	3 больных (6,5%)	8 больных (4,7%)	1 больного (1,3%)

Кожный зуд	6 больных (13%)	3 больных (1,8%)	-
Изжога	-	3 больных (1,8%)	3 больных (3,9%)
Стул с кровью	1 больной (2,8%)	2 больных (1,8%)	-
Боли в грудной клетке	-	3 больных (1,8%)	1 больной (1,3%)

Такие показатели как сыпь, аносмия, агезия и кожный зуд были наиболее выражены у больных первой возрастной группы (6,5%, 19,6%, 6,5% и 13% соответственно). Изжога была немного больше выявлена у больных третьей группы.

Показатели лабораторной диагностики:

1. Лейкоциты. Первая группа: среднее значение – $9,79 \cdot 10^9/\text{л}$ (медиана – 7,37), минимальное значение – $2,92 \cdot 10^9/\text{л}$, максимальное – $24,74 \cdot 10^9/\text{л}$. Вторая группа: среднее значение – $7,41 \cdot 10^9/\text{л}$ (медиана – 6,01), минимальное значение – $0,86 \cdot 10^9/\text{л}$, максимальное – $28,04 \cdot 10^9/\text{л}$. Третья группа: среднее значение – $8,87 \cdot 10^9/\text{л}$ (медиана – 6,6), минимальное значение – $0,92 \cdot 10^9/\text{л}$, максимальное – $28,7 \cdot 10^9/\text{л}$.
2. С-реактивный белок. Первая группа: среднее значение – 30,59 мг/л (медиана – 11,9), минимальное значение – 0,7 мг/л, максимальное – 202,4 мг/л. Вторая группа: среднее значение – 51,2 мг/л (медиана – 27,07), минимальное значение – 0,29 мг/л, максимальное – 411,3 мг/л. Третья группа: среднее значение – 83,85 мг/л (медиана – 53,32), минимальное значение – 0,3 мг/л, максимальное – 579,23 мг/л.
3. D-димер. Первая группа: средние значения – 760,6 нг/мл (медиана – 219) и 1,95 мкг/мл (медиана – 1,62), минимальные значения – 154 нг/мл и 0,218 мкг/мл, максимальные – 3722 нг/мл и 4,2 мкг/мл. Вторая группа: средние значения – 486,12 нг/мл (медиана – 239) и 1,29 мкг/мл (медиана – 0,85), минимальные значения – 179 нг/мл и 0,27 мкг/мл,

максимальные – 5097 нг/мл и 7,5 мкг/мл. Третья группа: средние значения – 1516,17 нг/мл (медиана – 651) и 2,35 мкг/мл (медиана – 1,12), минимальные значения – 240 нг/мл и 0,13 мкг/мл, максимальные – 7900 нг/мл и 12,91 нкг/мл.

4. Ферритин. Первая группа: средние значения – 749,16 мкг/л (медиана – 418), минимальное значение – 80,7 мкг/л, максимальное – 2652,3 мкг/л. Вторая группа: среднее значение – 543,22 мкг/л (медиана – 387,66), минимальное значение – 3 мкг/л, максимальное – 3746,8 мкг/л. Третья группа: среднее значение – 848,06 мкг/л (медиана – 515,05), минимальное значение – 3 мкг/л, максимальное 5091,1 мкг/л.
5. Интерлейкин. Первая группа: среднее значение 7,53 пг/мл (медиана – 1,11), минимальное значение – 0 пг/мл, максимальное – 37,7 пг/мл. Вторая группа: среднее значение - 14,75 пг/мл (медиана – 7,28), минимальное значение – 0 пг/мл, максимальное – 77,3 пг/мл. Третья группа: среднее значение – 23,97 пг/мл (медиана – 16,40), минимальное значение – 0,3 пг/мл, максимальное – 66,2 пг/мл.

Уровень лейкоцитов во всех возрастных группах примерно одинаков.

Уровень остальных лабораторных показателей увеличивается с возрастом.

Исходя из представленных данных, клиническая картина больных разных возрастных групп значительно не отличается. Уровень лабораторных показателей значительно отклоняется от нормы у больных средней и старшей возрастной группы. Это означает, что выраженность воспалительной реакции и коагуляции повышается с возрастом больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

В ходе работы установлено, что коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом COVID-19, с одинаковой частотой болели мужчины и женщины (51,5% и 48,5%, соответственно). При этом средний возраст болевших женщин был достоверно выше, чем мужчин (52,6 и 42,7 лет, соответственно, $p < 0,05$). Более половины пациентов были в возрасте от 30 до 59 лет (58%).

В результате анализа было выявлено, что многие пациенты имели симптомы ОРВИ, такие как слабость (96,6%), мышечные боли (13,7%), кашель (79,8%), одышка (41%), головные боли (33,2%), боли в горле (27,7%), насморк (11%), заложенность носа (15,4%), что соответствует данным литературы.

По данным литературы, диспептический синдром встречается до 20% случаев COVID-19. У проанализированных больных эти симптомы встречались чаще: жидкий стул (65,1%), тошнота (45,2%), рвота (31,5%). Сочетание катарального и диспептического синдрома было выявлено у 64,5% больных.

Аносмия и агезия, ставшие скрининговыми симптомами новой коронавирусной инфекции, также встречались у обследованных больных. Аносмия или снижение обоняния встречались у 12,6% больных, агезия или снижение вкусовых ощущений у 4,1% больных.

К более редким жалобам относятся кожный зуд (3,1%), изжога (2%), стул с кровью (1%), боли в грудной клетке (1,4%), потемнение мочи (0,3%), боли в ухе (0,3%), боли в области глаз (0,7%), кровянистые выделения из влагалища (0,7%), осиплость голоса (0,3%). Сыпь встречалась у 4,8% больных, но более чем у трети из них сыпь была иной этиологии, поэтому этот признак также можно отнести к редким проявлениям заболевания.

Наличие тех или иных клинических симптомов не зависело от пола у проанализированных пациентов.

Лихорадка встречалась у 79,2% больных. Среднее значение максимальных цифр лихорадки – 38,72°C (медиана – 38,8°C). Минимальные значения – 37,9°C, максимальные – 40,5°C.

В результате анализа было выявлено, что самым частым осложнением COVID-19 была пневмония, которая была выявлена у 63,4% больных. Далее по частоте встречаемости была дыхательная недостаточность (24,9%).

Среди сопутствующих заболеваний чаще всего встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (32,1%), сахарный диабет (7,5%).

По данным литературы для новой коронавирусной инфекции характерна лейкопения, которая выявляется в 80% случаев. Значения лейкоцитов у проанализированных больных были различными. Среднее значение лейкоцитов у проанализированных больных $8,19 \cdot 10^9/\text{л}$ (медиана – 6,79). Минимальное значение – $0,86 \cdot 10^9/\text{л}$, максимальное – $28,7 \cdot 10^9/\text{л}$. У 15,7% была выявлена лейкопения, у 33,8% больных был выявлен лейкоцитоз. У более чем половины больных с лейкоцитозом была выявлена пневмония, что позволяет думать о вирусно-бактериальном характере пневмонии.

Среднее значение С-реактивного белка 57,6 мг/л (медиана – 32,31), максимальное – 579,23 мг/л, был повышен у 80,4% исследованных больных. Уровень интерлейкина в среднем 17,18 пг/мл (медиана – 6,06), максимальное – 77,3 пг/мл, был повышен у 93,3% исследованных больных. Средний уровень ферритина 657,73 мкг/л (медиана – 1203,4), максимальное – 5091,1 мкг/л, был повышен у 83,3% исследованных мужчин и 80% исследованных женщин. Повышение этих показателей зависит от выраженности воспалительного процесса.

Среднее значение D-димера: в нг/мл 1525,41 (медиана – 306), был повышен у 66,7% исследованных больных; в мкг/мл 1,77 (медиана – 1,42), был повышен у 73,7% исследованных больных. Повышение этого показателя свидетельствует об активации коагуляции.

Было отмечено значительное отклонение от нормы уровня лабораторных показателей у больных средней и старшей возрастной группы, что означает, что выраженность воспалительной реакции и коагуляции повышается с возрастом больных.

Было отмечено повышение таких ферментов, как ЛДГ - 892,98 Ед/л (медиана – 678,5), КФК - 884,16 Ед/л (медиана - 606), КФК-МВ - 47,16 Ед/л (медиана – 47,16), это возможно при различных повреждениях мышечной ткани, в том числе и миокарда, а также и при других осложнениях, таких как, легочная эмболия, инфаркт легкого, а также при пневмонии любой этиологии. ЛДГ, являющийся маркером пневмонии, был повышен у 52 больных (17,7%), из них у 36 больных (69,2%) в качестве осложнения была выявлена пневмония.

Было отмечено повышение печеночных ферментов и креатинина. Среднее значение АЛТ 177,44 Ед/л (медиана – 102,25), АСТ 133,8 Ед/л (медиана – 90,45), креатинина 225,32 мкмоль/л (медиана – 211,89), что говорит о возможном осложнении в виде поражения печени и почек. О возможном поражении печени вирусом SARS-CoV2 говорит еще и то, что только 1,7% больных с повышенным уровнем печеночных ферментов имели сопутствующий диагноз хронический гепатит.

Лечение в палатах интенсивной терапии получали 9,6% больных. Оксигенотерапия проводилась у 36,5%, искусственная вентиляция легких у 3,1%. Это означает, что часть больных имели тяжелое течение заболевания с выраженными дыхательными расстройствами.

Больные в ходе лечения получали антибиотикотерапию, а также препарат off-label для лечения новой коронавирусной инфекции – гидроксихлорохин (40,6%). Так как на момент лечения проанализированных больных действовали клинические рекомендации более ранних версий, больные не получали терапию фавипиравиром и ремдесивиром. Кроме этого 0,7%

больных в качестве лечения получали плазму от лиц с подтвержденным диагнозом COVID-19 в стадии выздоровления.

94,5% больных были выписаны из больницы. Летальных исходов было 3,8% от общего числа больных. Самой частой причиной смерти была острая дыхательная недостаточность (54,5%), далее по частоте встречаемости идут ТЭЛА и острая сердечная недостаточность (36,3% соответственно), а также септический шок (27,3%). Следует отметить, что практически все больные имели сочетание вышеперечисленных осложнений.

По данным литературы наиболее тяжелое течение COVID-19 возникает у мужчин средних лет, имеющих сопутствующие заболевания, такие как гипертоническая болезнь, сахарный диабет и многие другие. По результатам проведенного анализа тяжесть течения заболевания не зависела от пола, но зависела от возраста и сочетания сопутствующих патологий (заболевания сердечно-сосудистой системы и сахарный диабет). При наличии этих факторов заболевание чаще осложнялось пневмонией, чаще развивалась дыхательная недостаточность. Группой риска, наиболее подверженной риску тяжелого течения COVID-19, была старшая возрастная группа (старше 60 лет). Частота осложнений была выше в этой группе пациентов. Пневмония была выявлена у 77,9%, дыхательная недостаточность у 35,1%, ТЭЛА и сепсис у 3,9%. ($p < 0,05$) Также в этой возрастной группе больше пациентов находились в отделении интенсивной терапии (19,5%) ($p < 0,002$), получали оксигенотерапию (59,7%) и искусственную вентиляцию легких (3,9%) ($p < 0,005$). Летальность в этой группе пациентов также выше (7,8%) ($p < 0,05$).

У пациентов с сочетанной сопутствующей патологией достоверно чаще развивалась пневмония (93,3%) по сравнению с больными, имеющими только сердечно-сосудистую патологию (61,7%) или только сахарный диабет (22,7%), $p < 0,02$. Также при наличии сочетанной сопутствующей патологии чаще развивалась дыхательная недостаточность (46,7% против 25,5% и 9,1%,

соответственно), этим пациентам чаще требовалась оксигенотерапия (66,7%) и ИВЛ (6,7%). Единичные случаи сепсиса и ТЭЛА зарегистрированы также в группе пациентов с сочетанной сопутствующей патологией ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты данного анализа показывают, что клиническая картина новой коронавирусной инфекции разнообразна и не ограничивается только лишь катаральным синдромом. Заболевание у большей части больных течет с различной степени выраженности дыхательными расстройствами. Также имеются поражения других органов и систем органов. Именно поэтому важно повысить настороженность врачей всех специальностей в отношении COVID-19 у пациентов с атипичными проявлениями.

ВЫВОДЫ.

1. Коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом COVID-19, с одинаковой частотой болели мужчины и женщины (51,5% и 48,5%, соответственно). При этом средний возраст женщин был достоверно выше, чем мужчин (52,6 и 42,7 лет, соответственно, $p<0,05$). Более половины пациентов были в возрасте от 30 до 59 лет (58%).
2. Наиболее частыми клиническими симптомами были: лихорадка (79,2%), слабость (96,6%), кашель (79,8%), жидкий стул (65,1%), тошнота (45,2%), одышка (41%), головные боли (33,2%), рвота (31,5%). У 64,5% было сочетание катарального и диспепсического синдрома. Основными осложнениями заболевания были пневмония (63,4%), а также дыхательная недостаточность (24,9%).
3. Тяжесть течения заболевания не зависела от пола, но зависела от возраста. Среди лиц старше 60 лет пневмония была выявлена у 77,9%, дыхательная недостаточность у 35,1%, ТЭЛА и сепсис у 3,9%, что было достоверно выше по сравнению с другими возрастными группами ($p<0,05$). В этой возрастной группе большее количество пациентов находились в отделении интенсивной терапии (19,5%), получали оксигенотерапию (59,7%) и нуждались в искусственной вентиляции легких (3,9%), чем в других, ($p<0,005$)
4. У пациентов с сочетанием патологии сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета достоверно чаще развивалась пневмония (93,3%), дыхательная недостаточность (46,7%), этим пациентам чаще требовалась оксигенотерапия (66,7%) и ИВЛ (6,7%). ($p<0,02$)
5. В лабораторных показателях пациентов с COVID-19 были повышены маркеры общей воспалительной реакции: СРБ (80,4%), интерлейкин-6 (93,3%), ферритин (83,3% исследованных мужчин и 80%

исследованных женщин), также имелись признаки гиперкоагуляции (повышение D-димера в 66,7% в нг/мл и в 73,7% в мкг/мл случаев).

6. Летальность среди всех пациентов была 3,8%. Основными причинами смерти были дыхательная недостаточность, ТЭЛА, острая сердечно-сосудистая недостаточность. Наиболее высокая летальность встречалась в возрастной группе старше 60 лет (7,8%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Organization WH. Pneumonia of unknown cause – China. 2020.
2. Organization WH. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 39. 2020.
3. Всемирная организация здравоохранения. Вступительное слово Генерального директора на пресс брифинге по COVID-19 11 марта 2020 г. 2020.
4. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nature Microbiology. – 2020. - №5(6). – P.536-544.
5. Lai C. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths /Lai C., HungLiu Y., YiWang C., HuiWang Y., ChungHsueh S., YenYen M., Ko W., Hsueh P.// Journal of Microbiology, Immunology and Infection. – 2020. - №53(3). – P. 404-412.
6. Phillips C.A. One disease, many faces-typical and atypical presentations of SARS-CoV-2 infection-related COVID-19 disease / Phillips C.A., Mohan N., Ahamed R., Kumbar S., Sasidharan R., George T., Mohanan M., Augustine P.// World Journal of Clinical Cases. – 2020. - №8(18). – P.3956-3970.
7. Zhu. Z. From SARS and MERS to COVID-19: a brief summary and comparison of severe acute respiratory infections caused by three highly pathogenic human coronaviruses /Zhu Z., Lian X., Su W., Marraro G.a., Zeng Y.// Respir Res. – 2020. - №21(1) – P.224.

8. Wit E. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses / Wit E., Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J.// Nat Rev Microbiol. – 2016. - №14(8). – P.523-534
9. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Outbreak in the Republic of Korea, 2015. Osong Public Health Res Perspect. – 2015. - №6(4). – P.269-278.
10. Organization WH. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – United Arab Emirates. 2020.
11. Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at JHU. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). 2021.
12. Стопкоронавирус.рф. Оперативные данные. 2021.
13. Cascella M. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) / Cascella M., Rajnik M., Cuomo A., Scott C. Dulebohn S.; Raffaella Di Napoli. – 2021.
14. Chan J. F. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan / Chan J. F., Kok K., Zhu Z., Hin Chu H., To K.K., Yuan S., Yuen K.// Emerg Microbes Infect. – 2020. - №9(1). – P.221-236.
15. Kristian G. The proximal origin of SARS-CoV-2 / Kristian G. Andersen K.G., Rambaut A., Lipkin W. I., Edward C. Holmes E.C., Garry R.F.// Nature Medicine. – 2020. - №26(4). – P.450-452.
16. Lam T.T. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins /Lam T.T., Jia N., Cao W.// Nature Medicine. – 2020. - №583(7815). – P.282-285.

17. Khan S. Emergence of a novel coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: Biology and therapeutic option / Khan S., Siddique R, Shereen MA, Ali A, Liu J, Bai Q, Bashir N, Xue M.// J Clin Microbiol. – 2020. - №58(5). – P.187.
18. Kannan S. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) - recent trends / Kannan S., Shaik Syed Ali P, Sheeza A, Hemalatha K.// Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2020. №24(4). – P.2006-2011.
19. Liu J. Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020 / Liu J., Liao X., Qian S., Yuan J., Wang F., Liu Y., Wang Z., Wang F., Liu L., Zhang Z.// Emerg Infect Dis. – 2020. - №26(6). – P.1320-1323.
20. Xiang Ong S. W. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient / Xiang Ong S. W., Tan Y.K., Chia P.Y., Lee T. H., Tek Ng O., Wong M.S., Marimuthu K.// JAMA. – 2020. - №323(16). – P.1610-1612.
21. Han C. Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: Clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes / Han C., Duan C., Zhang S., Spiegel B., Shi H., Wang W., Zhang L., Lin R., Liu J., Ding Z., Hou X. //Am J Gastroenterol. – 2020. - №115(6). – P.916–923.
22. Letko M. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses / Letko M., Marzi A., Munster V.// Nature Microbiology. – 2020. - №5(4). – P.562-569.
23. Mossel E.C. SARS-CoV replicates in primary human alveolar type II cell cultures but not in type I-like cells // Mossel E.C., Wang J., Jeffers S., K.E., Wang S., Cosgrove G.P., Funk C.J., Manzer R., Miura T.A., Pearson

- L.D., Holmes K.H., Mason R.J. // *Virology*. – 2008. - №372(1). – P.127-135.
24. Xu Z. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F. // *Lancet Respir Med*. – 2020. - №8(4). – P.420-422.
25. Mason R.J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective / Mason R.J.// *Eur Respir J*. – 2020. - №55(4). – 2000607.
26. D'Amico F. . Diarrhea during COVID-19 infection: Pathogenesis, epidemiology, prevention, and management / D'Amico F. , Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2020. - №18. – P.1663–1672.
27. Giwa A. L. . Novel 2019 coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): An updated overview for emergency clinicians / Giwa A. L., Desai A., Duca A. // *Emerg Med Pract*. – 2020. - №22(5). – P.1-28.
28. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021).
29. Jin Y. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version) / Jin Y., Cai L., Cheng Z., Cheng H., Deng T., Fan Y., Fang C., Huang D., Huang L., Huang Q., Han Y., Hu B. // *Mil Med Res*. – 2020. - №7. – P.4.
30. Cheng Z. J. 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know / Cheng Z. J., Jing Shan J. // *Infection*. – 2020. – P. 1-9.

31. Yao W. Emergency tracheal intubation in 202 patients with COVID-19 in Wuhan, China: lessons learnt and international expert recommendations / Yao W., Wang T., Jiang B., Gao F., Wang L., Zheng H., Xiao W., Yao S., Mei W., Chen X., Luo A., Sun L., Cook T., Behringer E. // Br J Anaesth. – 2020. - №125(1). – P.28 – 37.
32. Inciardi R.M. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / Inciardi R.M., Lupi L., Zacccone G., Italia L., Raffo M., Tomasoni D., Cani D. S., Cerini M., Farina D., Gavazzi E., Maroldi R., Adamo M., Ammirati E., Sinagra G., Lombardi C. M., Metra M. // JAMA Cardiol. – 2020. - №5(7). – P.1 – 6.
33. Guo T. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Z. // JAMA Cardiol. – 2020. - №5(7). – P/ 811-818.
34. Pan L. Clinical characteristics of covid-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study / Pan L., Mu M., Yang P., Sun Y., Wang R., Yan J., Li P., Hu B., Wang J., Hu C., Jin Y., Niu X., Ping R., Du Y., Li T., Xu G., Hu Q., Tu L. // Am J Gastroenterol. -2020. - №115(5). – P.766–773.
35. Philips C. A. SARS-CoV-2 related liver impairment – perception may not be the reality / Philips C. A., Ahamed R, Augustine P. // J Hepatol. – 2020. - №73(4). – P.991-992.
36. Feng G. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies / Feng G., Zheng K. I., Yan Q. Y., Rios R. S., Targher G., Byrne C. D., Poucke S. V., Liu W., Zheng M. // J Clin Transl Hepatol. – 2020. - №8(1). - P. 18-24.

37. Asadi-Pooya A. A. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review / Asadi-Pooya A. A., Simani L. // J Neurol Sci. – 2020.. - №413. – P.116832.
38. Xydakis M.S. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19 / Xydakis M.S., Dehgani-Mobaraki P., Holbrook E. H., Geisthoff U. W., Bauer C., Hautefort C., Herman P., Manley G. T., Lyon D. M., Hopkinsh C. // Lancet Infect Dis. – 2020. - №20(9). – P.1015-1016.
39. Eliezer M. Sudden and Complete Olfactory Loss of Function as a Possible Symptom of COVID-19 / Eliezer M., Hautefort C., Hamel A., Verillaud B., Herman P., Houdart E., Eloit C. // JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. – 2020. - №146(7). – P.674-675.
40. Vaira L.A. Anosmia and ageusia: Common findings in COVID-19 patients / Vaira L.A, Salzano G., Deiana G., De Riu G. // Laryngoscope. – 2020. - №130(7). – P.1787.
41. Cheema M. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) / Cheema M., Aghazadeh H., Nazarali S., Ting A., Hodges J., McFarlane A., Kanji J.N., Zelyas N., Damji K.F., Solarte C. // Can J Ophthalmol. – 2020. №55(4). – P.125-129.
42. Seah I.Y.J. Assessing viral shedding and infectivity of tears in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients / Seah I.Y.J., Anderson D.E., Kang A.E.Z., Wang L., Rao P., Young B.E., Lye D.C., Agrawal R. // Ophthalmology. – 2020. - №127(7). – P.977-979.
43. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective / Recalcati S // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2020. - №34(5). – P.212-213.

44. Fabre O. Severe acute proximal pulmonary embolism and COVID-19: A word of caution / Fabre O., Rebet O., Carjaliu I., Radutoiu M., Gautier L., Hysi I. // *Ann Thorac Surg.* – 2020. - №110(5). – P.409-411.
45. Ronco C. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies / Ronco C., Reis T. // *Nat Rev Nephrol.* – 2020. - №16. – P.308-310.
46. Wölfel R. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 / Wölfel R., Corman V. M., Guggemos V., Seilmaier M., Zange S., Müller M. A., Niemeyer D., Jones T. C., Vollmar P., Rothe C., Hoelscher M., Bleicker T., Brünink S., Schneider J., Ehmann R., Zwirgmaier K., Drosten C., Wendtner C. // *Nature.* – 2020. - №581(7809). – P.465-469.
47. Yu F. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients / Yu F., Yan L., Yan N., Yang S., Wang L., Tang Y., Gao G., Wang S., Ma C., Xie R., Wang F., Tan C., Zhu L., Guo Y., Zhang F. // *Clin Infect Dis.* – 2020. - №71(15). – P.793-798.
48. Leung W. K. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection / Leung W. K., To K., Chan P. K. S., Chan H. L. Y., Wu A. K. L., Lee N., Yuen K. Y., Sung J. J. Y. // *Gastroenterology.* – 2020. - №124(4). – P. 1011-1017.
49. Chen Y. A highly specific rapid antigen detection assay for on-site diagnosis of MERS / Chen Y. // *J Infect.* – 2016. - №73(1). – P.82-84.
50. Sidiq Z. Laboratory diagnosis of novel corona virus (2019-nCoV)-present and the future / Sidiq Z., Hanif M., Dwivedi K. K., Chopra K. K. // *Indian J Tuberc.* – 2020. - №67(4). – P.128-131.
51. Agostini M. L. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading

- Exoribonuclease / Agostini M. L., Andres E. L., Sims A. C., Graham R. L., Sheahan T. P., Lu X., Smith E. C., Case J. B., Feng J. Y., Jordan R., Ray A. S., Cihlar T., Siegel D., Mackman R. L., Clarke M. O., Baric R. S., Denison M. R. // *mBio*. – 2018. - №9(2). – P.221.
52. Beigel J. H. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report / Beigel J. H., Tomashek K. M., Dodd L. E., Mehta A. K. // *N Engl J Med*. – 2020. - №383(19). – P.1813-1826.
53. Vincent M. J. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread / Vincent M. J., Bergeron E., Benjannet S., Erickson B. R., Rollin P. E., Ksiazek T. G., Seidah N. G., Nichol S. T. // *Virology*. – 2020. - №2. – P.69.
54. Juurlink D. N. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection / Juurlink D. N. // *CMAJ*. – 2020. - №192(17). – P.450-453.
55. Liu S. T. H. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study / Liu S. T. H., Lin H., Baine Y. // *Nat Med*. – 2020. - №26(11). – P.1708-1713.
56. Qian Y. Efficacy of low molecular weight heparin in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support / Qian Y., Xie H., Tian R., Yu K., Wang R. // *COPD*. – 2014. - №11(2). – P.171-176.